

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-64056

(P2003-64056A)

(43) 公開日 平成15年3月5日(2003.3.5)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
C 0 7 D 213/40		C 0 7 D 213/40	4 C 0 3 3
A 6 1 K 31/42		A 6 1 K 31/42	4 C 0 5 5
31/426		31/426	4 C 0 5 6
31/44		31/44	4 C 0 8 6
31/4402		31/4402	

審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-255423(P2001-255423)

(22) 出願日 平成13年8月27日(2001.8.27)

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(72) 発明者 藤田 岳

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72) 発明者 小口 実

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(74) 代理人 100081400

弁理士 大野 彰夫 (外1名)

最終頁に続く

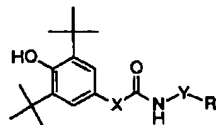
(54) 【発明の名称】 アミド誘導体

(57) 【要約】

【課題】優れた血糖値上昇抑制作用等を有するアミド誘導体を見出すこと。

【解決手段】下記一般式 (I)

【化1】



(I)

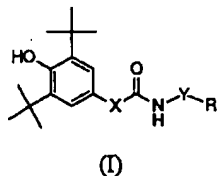
(Rは複素環基等を示し、X及びYは単結合、C2-C5アルケニレン又はC1-C5アルキレンを示す。)で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

(2) 開2003-64056 (P2003-6chA) 特許

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式(Ⅰ)

【化1】



〔式中、Rは5乃至10員環の複素環基（該複素環基は、窒素、酸素及び硫黄から選択される1乃至4個のヘテロ原子を含み、置換基群 α から選択される同一又は異なった1乃至9個の置換基で置換されていてもよい）を示し、Xは単結合、炭素数2乃至5個のアルケニレン又は炭素数1乃至5個のアルキレンを示し、Yは単結合、炭素数2乃至5個のアルケニレン又は炭素数1乃至5個のアルキレンを示す。〕で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。（置換基群 α ）は、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数2乃至6個のアルケニル基、炭素数2乃至6個のアルキニル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、炭素数2乃至6個のアルケニルオキシ基、炭素数2乃至6個のアルキニルオキシ基、炭素数3乃至6個のシクロアルキルオキシ基、炭素数1乃至6個のアルキルチオ基、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、炭素数7乃至12個のアラルキル基、炭素数7乃至12個のアラルキルオキシ基、炭素数1乃至6個のアルキルカルボニル基、炭素数1乃至6個のアルコシカルボニル基、炭素数6乃至10個のアリールカルボニル基（以上の基はすべて、置換基群 β から選択される1乃至13個の置換基で置換されていてもよい）、カルバモイル基（該カルバモイル基は、置換基群 γ から選択される同一又は異なった1又は2個の置換基で置換されていてもよい）、アミノ基（該アミノ基は、置換基群 γ から選択される同一又は異なった1又は2個の置換基で置換されていてもよい）、ハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、及び水酸基を示す。（置換基群 β ）は、水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、炭素数1乃至6個のアルコシカルボニル基、ハロゲン原子、アミノ基（該アミノ基は、置換基群 γ から選択される同一又は異なった1又は2個の置換基で置換されていてもよい）、炭素数6乃至10個のアリール基（該アリール基は、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、及びハロゲン原子から選択される同一又は異なった1乃至7個の置換基で置換されていてもよい）、5乃至10員環の複素環基（該複素環基は、窒素、酸素及び硫黄から選択される1乃至4個のヘテロ原子を含み、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、及びハロゲン原子から選択される同一又は異なった

1乃至9個の置換基で置換されていてもよい）、カルボキシル基、ニトロ基、及びシアノ基を示す。（置換基群 γ ）は、炭素数1乃至6個のアルキル基（該アルキル基は、窒素、酸素及び硫黄から選択される1乃至4個のヘテロ原子を含む複素環基、水酸基、及びアミノ基（該アミノ基は、同一又は異なった1又は2個の炭素数1乃至6個のアルキル基で置換されていてもよい）から選択される同一又は異なった1乃至9個の置換基で置換されていてもよい）、炭素数6乃至10個のアリール基（該アリール基は、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、及びハロゲン原子から選択される同一又は異なった1乃至7個の置換基で置換されていてもよい）、炭素数7乃至12個のアラルキル基（該アラルキル基は、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、及びハロゲン原子から選択される同一又は異なった1乃至17個の置換基で置換されていてもよい）、炭素数1乃至6個のアルキルカルボニル基、炭素数7乃至12個のアラルキルカルボニル基、及び炭素数6乃至10個のアリールカルボニル基を示す。

【請求項2】請求項1において、Xがエチレン、Yが単結合又は炭素数1乃至5個のアルキレンである化合物。

【請求項3】請求項1において、Xが単結合、Yがメチレン又はエチレンである化合物。

【請求項4】請求項1乃至3において、Rが5乃至6員環の複素環基（該複素環基は、窒素、酸素及び硫黄から選択される1乃至4個のヘテロ原子を含み、置換基群 α から選択される同一又は異なった1乃至4個の置換基で置換されていてもよい）である化合物。

【請求項5】請求項1乃至3において、Rがピリジル基（該ピリジル基は、置換基群 α から選択される同一又は異なった1乃至4個の置換基で置換されていてもよい）、チアゾリル基（該チアゾリル基は、置換基群 α から選択される同一又は異なった1又は2個の置換基で置換されていてもよい）、又はイソキサゾリル基（該イソキサゾリル基は、置換基群 α から選択される同一又は異なった1乃至3個の置換基で置換されていてもよい）を有する化合物。

【請求項6】請求項1乃至5において、Rが置換基群 α から選択されるハロゲン原子を置換基として有する化合物。

【請求項7】請求項2乃至6に記載の化合物の薬理上許容される塩。

【請求項8】請求項2乃至6に記載の化合物の薬理上許容されるエステル。

【請求項9】3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ベンズアミド、N-(5-ブromoチアゾール-2-イル)-3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアミド、〔2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ

(3) 開2003-64056 (P2003-6ch4A)

シベンゾイルアミノ)チアゾール-4-イル]酢酸エチルエステル、[2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)チアゾール-4-イル]メトキシイミノ酢酸エチルエステル、2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸エチルエステル又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

【請求項10】3,5-ジ-tert-ブチル-N-(5-プロモピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシベンズアミド、3,5-ジ-tert-ブチル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシアクリルアミド、3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-N-ピリジン-2-イルプロピオンアミド、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)ベンズアミド、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(2-ピリジン-3-イルエチル)ベンズアミド、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(2-ピリジン-4-イルエチル)ベンズアミド又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

【請求項11】請求項1乃至10に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを含有する医薬。

【請求項12】請求項1乃至10に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを含有する血糖低下剤。

【請求項13】請求項1乃至10に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを含有するインスリン抵抗性改善剤。

【請求項14】請求項1乃至10に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを含有する糖尿病の予防薬又は治療薬。

【請求項15】請求項1乃至10に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを含有する糖尿病合併症の予防薬又は治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、血糖低下作用、インスリン抵抗性改善作用を有し、糖尿病、肥満症、糖尿病合併症、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群等の治療薬または予防薬として有用なアミド誘導体又は薬理上許容される塩若しくはそのエステルに関する。

【0002】また、本発明はアミド誘導体又は薬理上許容される塩若しくはそのエステルを有効成分として含有する、糖尿病、肥満症、糖尿病合併症、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群等の治療薬または予防薬に関する。

【0003】

【従来の技術】本発明の有効成分であるアミド誘導体には、公知のものがあり、以下に示す特許公報等に開示されている。

【0004】特開昭50-105559号公報。該公報において、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-ピリジン-2-イルベンズアミド、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-ピリジン-3-イルベンズアミド、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-ピラジン-2-イルベンズアミド、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-チアゾール-2-イルベンズアミド、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(2H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルベンズアミド、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ベンズアミド、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド及び3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-ピリミジン-2-イルベンズアミドが開示されているが、その作用は光安定剤及び重金属不活性化剤である。

【0005】特開平3-275657号公報。該公報において、3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-N-ピリジン-2-イルアクリルアミドが開示されているが、その作用は抗高脂血症剤及び抗動脈硬化剤である。

【0006】特開平6-116143号公報。該公報において、N-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアミドが開示されているが、その作用は抗高脂血症剤及び抗動脈硬化剤である。

【0007】また、本発明の有効成分であるアミド誘導体と構造上共通部分を有する化合物は、以下に示す特許公報等に開示されている。

【0008】特開昭63-154663号公報。該公報において、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシアクリルアミド誘導体が開示されているが、その作用は強心剤である。

【0009】特開昭63-130570号公報。該公報において、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシアクリルアミド誘導体が開示されているが、その作用は抗炎症剤、抗アレルギー剤及び抗喘息剤である。

【0010】特開平7-258199号公報。該公報において、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアミド誘導体が開示されているが、その作用は高コレステロール血症及び動脈硬化症の予防剤又は治療剤である。上記いずれの場合にも、本発明に関する血糖低下作用等の活性については、開示も示唆もされていない。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、強い活性と安全性の高い、糖尿病の治療薬又は予防薬の開発を目的として鋭意研究を行い、特定のアミド誘導体が優れ

(4) 開2003-64056 (P2003-6い織)

た血糖低下作用、インスリン抵抗性改善作用を有し、糖尿病、肥満症、糖尿病合併症、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群等の治療薬または予防薬として有用であることを見出して、本発明を完成した。

【0012】即ち、本発明は、糖尿病、肥満症、糖尿病合併症（例えば網膜症、腎症、白内障等）、妊娠糖尿病（gestational diabetes mellitus: GDM）、多嚢胞卵巣症候群（polycystic ovary syndrome: PCOS）のようなインスリン抵抗性に起因する疾病等の治療薬または予防薬として有用なアミド誘導体又はその薬理上許容される塩若しくはその薬理上許容されるエステルを提供する。

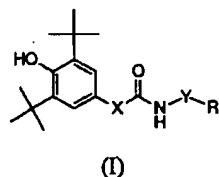
【0013】

【課題を解決するための手段】本発明は、

(1) 下記一般式 (I)

【0014】

【化2】



【0015】〔式中、Rは5乃至10員環の複素環基（該複素環基は、窒素、酸素及び硫黄から選択される1乃至4個のヘテロ原子を含み、置換基群αから選択される同一又は異なった1乃至9個の置換基で置換されていてもよい）を示し、Xは単結合、炭素数2乃至5個のアルケニレン又は炭素数1乃至5個のアルキレンを示し、Yは単結合、炭素数2乃至5個のアルケニレン又は炭素数1乃至5個のアルキレンを示す。〕で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

【0016】（置換基群α）は、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数2乃至6個のアルケニル基、炭素数2乃至6個のアルキニル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、炭素数2乃至6個のアルケニルオキシ基、炭素数2乃至6個のアルキニルオキシ基、炭素数3乃至6個のシクロアルキルオキシ基、炭素数1乃至6個のアルキルチオ基、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、炭素数7乃至12個のアラルキル基、炭素数7乃至12個のアラルキルオキシ基、炭素数1乃至6個のアルキルカルボニル基、炭素数1乃至6個のアルコキシカルボニル基、炭素数6乃至10個のアリールカルボニル基（以上の基はすべて、置換基群βから選択される1乃至13個の置換基で置換されていてもよい）、カルバモイル基（該カルバモイル基は、置換基群γから選択される同一又は異なった1又は2個の置換基で置換されていてもよい）、アミノ基（該アミノ基は、置換基群γから選択される同一又は異なった1又は2個の置換基で置換されていてもよい）、ハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、及び

水酸基を示す。

【0017】（置換基群β）は、水酸基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、炭素数1乃至6個のアルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、アミノ基（該アミノ基は、置換基群γから選択される同一又は異なった1又は2個の置換基で置換されていてもよい）、炭素数6乃至10個のアリール基（該アリール基は、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、及びハロゲン原子から選択される同一又は異なった1乃至7個の置換基で置換されていてもよい）、5乃至10員環の複素環基（該複素環基は、窒素、酸素及び硫黄から選択される1乃至4個のヘテロ原子を含み、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、及びハロゲン原子から選択される同一又は異なった1乃至9個の置換基で置換されていてもよい）、カルボキシル基、ニトロ基、及びシアノ基を示す。

【0018】（置換基群γ）は、炭素数1乃至6個のアルキル基（該アルキル基は、窒素、酸素及び硫黄から選択される1乃至4個のヘテロ原子を含む複素環基、水酸基、及びアミノ基（該アミノ基は、同一又は異なった1又は2個の炭素数1乃至6個のアルキル基で置換されていてもよい）から選択される同一又は異なった1乃至9個の置換基で置換されていてもよい）、炭素数6乃至10個のアリール基（該アリール基は、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、及びハロゲン原子から選択される同一又は異なった1乃至7個の置換基で置換されていてもよい）、炭素数7乃至12個のアラルキル基（該アラルキル基は、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、及びハロゲン原子から選択される同一又は異なった1乃至17個の置換基で置換されていてもよい）、炭素数1乃至6個のアルキルカルボニル基、炭素数7乃至12個のアラルキルカルボニル基、及び炭素数6乃至10個のアリールカルボニル基を示す。

(2) 上記(1)において、Xがエチレン、Yが単結合又は炭素数1乃至5個のアルキレンである化合物。

(3) 上記(1)において、Xが単結合、Yがメチレン又はエチレンである化合物。

(4) 上記(1)乃至(3)において、Rが5乃至6員環の複素環基（該複素環基は、窒素、酸素及び硫黄から選択される1乃至4個のヘテロ原子を含み、置換基群αから選択される同一又は異なった1乃至4個の置換基で置換されていてもよい）である化合物。

(5) 上記(1)乃至(3)において、Rがビリジル基（該ビリジル基は、置換基群αから選択される同一又は異なった1乃至4個の置換基で置換されていてもよい）、チアゾリル基（該チアゾリル基は、置換基群αから選択される同一又は異なった1又は2個の置換基で置換されていてもよい）、又はイソキサゾリル基（該イソ

(5) 開2003-64056 (P2003-668A)

キサゾリル基は、置換基群 α から選択される同一又は異なった1乃至3個の置換基で置換されていてもよい)を有する化合物。

(6) 上記(1)乃至(5)において、Rが置換基群 α から選択されるハロゲン原子を置換基として有する化合物。

(7) 上記(2)乃至(6)に記載の化合物の薬理上許容される塩。

(8) 上記(2)乃至(6)に記載の化合物の薬理上許容されるエステル。

(9) 3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ベンズアミド、N-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアミド、[2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)チアゾール-4-イル]酢酸エチルエステル、[2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)チアゾール-4-イル]メトキシイミノ酢酸エチルエステル、2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸エチルエステル又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

(10) 3, 5-ジ-tert-ブチル-N-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシベンズアミド、3, 5-ジ-tert-ブチル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロシアクリルアミド、3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-N-ピリジン-2-イルプロピオンアミド、3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)ベンズアミド、3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(2-ピリジン-3-イルエチル)ベンズアミド、3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(2-ピリジン-4-イルエチル)ベンズアミド又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

(11) 上記(1)乃至(10)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを含有する医薬。

(12) 上記(1)乃至(10)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを含有する血糖低下剤。

(13) 上記(1)乃至(10)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを含有するインスリン抵抗性改善剤。

(14) 上記(1)乃至(10)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを含有する糖尿病の予防薬又は治療薬。

(15) 上記(1)乃至(10)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを含有する糖尿病合併症の予防薬又は治療薬。

【0019】本発明において「窒素、酸素及び硫黄から選択される1乃至4個のヘテロ原子を含む5乃至10員環の複素環基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子を1乃至4個含む5乃至10員複素環基であり、例えばフリル、チエニル、ピロリル、アゼビニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ビリジル、ビリダジニル、ビリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基、及びモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピベリジニル、ピベラジニルのような前記芳香族複素環基が部分的に若しくは完全に還元された基を挙げることができる。また、上記「5乃至10員複素環基」は、他の環式基と縮環していてもよく、例えば、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、イソインドリニルのような基を挙げることができる。

【0020】Rにおける複素環基は、好適には、窒素原子を少なくとも1個含み、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい5又は6員複素環基であり、更に好適にはピラゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ビリジル、ビリダジニル、ビリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基であり、特に好適にはビリジル、チアゾリル又はテトラゾリルであり、より更に好適にはビリジルである。

【0021】本発明において、「炭素数2乃至5個のアルケニレン」とは、炭素原子を2個乃至5個有する直鎖状又は分枝鎖状のアルケニレン基であり、例えば、エテニレン、2-プロペニレン、1-メチル-2-プロペニレン、2-メチル-2-プロペニレン、2-エチル-2-プロペニレン、2-ブテニレン、1-メチル-2-ブテニレン、2-メチル-2-ブテニレン、3-ブテニレン、1-メチル-3-ブテニレン、2-メチル-3-ブテニレン、2-ペンテニレン、2-メチル-2-ペンテニレン、3-ペンテニレン、2-メチル-3-ペンテニレン、4-ペンテニレンを挙げることができる。X及びYにおいては、好適には炭素数2乃至5個の直鎖のアルケニレン基であり、更に好適にはエテニレンである。

【0022】本発明において、「炭素数1乃至5個のアルキレン」とは、炭素原子を1個乃至5個有する直鎖状又は分枝鎖状のアルキレン基であり、例えば、メチレン、メチルメチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、1-メチルトリメチレン、2-

(6) 開2003-64056 (P2003-6JA)

メチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン、ペンタメチレンを挙げることができる。X及びYにおいては、好適にはメチレン又はエチレンであり、更に好適にはエチレンである。

【0023】本発明において、「炭素数1乃至6個のアルキル基」とは、炭素原子を1個乃至6個有する直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基であり、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 2, 2-トリメチルプロピルを挙げることができる。置換基群 α においては、好適にはメチル、エチル、イソプロピル又はt-ブチルであり、更に好適にはメチルである。置換基群 β においては、好適にはメチル又はt-ブチルであり、更に好適にはt-ブチルである。置換基群 γ においては、好適にはメチル、エチル、イソプロピル又はt-ブチルである。

【0024】本発明において、「炭素数1乃至6個のアルコキシ基」とは、炭素原子を1個乃至6個有する直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基が酸素原子と結合した基であり、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブチルオキシ、3-メチルブチルオキシ、1, 1-ジメチルプロポキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、2, 2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、1-メチルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、3-メチルペンチルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、2, 3-ジメチルブトキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、1-エチルブチルオキシ、2-エチルブチルオキシ、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ、1, 2, 2-トリメチルプロポキシを挙げることができる。置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ においては、好適には炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり、更に好適にはメトキシ、エトキシ又はt-ブトキシである。

【0025】本発明において、「炭素数2乃至6個のアルケニル基」とは、炭素原子を2個乃至6個有する直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル基であり、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-2-

-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルを挙げることができる。置換基群 α においては、好適には炭素数2乃至4個の直鎖アルケニル基である。

【0026】本発明において、「炭素数2乃至6個のアルキニル基」とは、炭素原子を2個乃至6個有する直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル基であり、例えばエチニル、2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、2-メチル-2-プロピニル、2-エチル-2-プロピニル、2-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、2-メチル-2-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、2-ペンチニル、1-メチル-2-ペンチニル、2-メチル-2-ペンチニル、3-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-4-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルのような炭素数2乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキニル基を挙げることができる。置換基群 α においては、好適には炭素数2乃至4個の直鎖アルキニル基である。

【0027】本発明において、「炭素数6乃至10個を有するアリール基」とは、例えば、フェニル、ナフチルを挙げることができる。置換基群 α 、置換基群 β 及び置換基群 γ においては、好適にはフェニルである。

【0028】本発明において、「炭素数7乃至12個を有するアラールキル基」とは、上記「アリール基」が前記「低級アルキル基」に結合した基であり、例えば、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-ナフチルメチル又は2-ナフチルメチルを挙げることができる。置換基群 α 及び置換基群 γ においては、好適にはベンジルである。

【0029】本発明において、「炭素数3乃至6個を有するシクロアルキル基」とは、縮環していてもよい3乃至6員飽和環状炭化水素基であり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルを挙げることができる。置換基群 α においては、好適に

(7) 開2003-64056 (P2003-6) 州織

はシクロペンチル又はシクロヘキシルである。

【0030】本発明において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子である。置換基群 α 及び置換基群 β においては、好適には塩素原子又は臭素原子であり、更に好適には塩素原子である。

【0031】本発明において、Rは、好適には1乃至4個の窒素原子を含む5又は6員環の複素環基（該複素環基は、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよく、置換基群 α から選択される同一又は異なった1乃至4個の置換基で置換されていてもよい）であり、更に好適にはピリジル基（該ピリジル基は、置換基群 α から選択される同一又は異なった1乃至4個の置換基で置換されていてもよい）、チアゾリル基（該チアゾリル基は、置換基群 α から選択される同一又は異なった1又は2個の置換基で置換されていてもよい）又はテトラゾリル基（該テトラゾリル基は、置換基群 α から選択される置換基で置換されていてもよい）であり、最も好適にはピリジル基（該ピリジル基は、置換基群 α から選択される同一又は異なった1乃至4個の置換基で置換されていてもよい）である。

【0032】本発明において、Xは、好適には単結合、エチレン又はエチレンであり、更に好適には単結合である。

【0033】本発明において、Yは、好適には単結合、メチレン又はエチレンであり、更に好適には単結合である。

【0034】本発明において、置換基群 α から選択される基は、好適にはハロゲン原子、炭素数6乃至10個を有するアリール基、炭素数1乃至6個を有するアルコキシカルボニル基、炭素数1乃至4個を有するアルキル基、炭素数7乃至12個を有するアラルキルオキシ基、アミノ基、カルボキシル基又は水酸基であり、更に好適にはハロゲン原子又はメチル基であり、最も好適には塩素原子又は臭素原子である。

【0035】本発明において、置換基群 β から選択される基は、好適には炭素数1乃至6個を有するアルコキシカルボニル基、炭素数1乃至4個を有するアルキル基、水酸基又はカルボキシル基であり、更に好適にはカルボキシル基である。

【0036】本発明において、置換基群 γ から選択される基は、好適には炭素数1乃至4個を有するアルキル基又は炭素数7乃至12個を有するアラルキル基である。

【0037】本発明の前記一般式（I）を有するアミド誘導体は、常法に従って塩基性基を有する場合は酸付加塩にすることができる。そのような塩としては、例えばフッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸のようなハロゲン化水素酸の塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩のような無機酸塩；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸のような低級アルカンスルホン酸の塩；ベンゼンスルホン酸、p-tert

ルエンスルホン酸のようなアリールスルホン酸の塩；グルタミン酸、アスパラギン酸のようなアミノ酸の塩；酢酸、フマル酸、酒石酸、蔞酸、マレイン酸、リンゴ酸、コハク酸、安息香酸、マンデル酸、アスコルビン酸、乳酸、グルコン酸、クエン酸のようなカルボン酸の塩を挙げることができる。好適にはハロゲン化水素酸の塩である。

【0038】更に、前記一般式（I）を有するアミド誘導体で、カルボキシル基を有するものは、常法に従って金属塩にすることができる。そのような塩としては、例えばリチウム、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属塩；カルシウム、バリウム、マグネシウムのようなアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩をあげることができる。好適にはアルカリ金属塩である。

【0039】本発明の前記一般式（I）を有するアミド誘導体で、常法に従って薬理上許容されるエステルにすることができる場合、そのようなエステルとしては、前記一般式（I）を有するアミド誘導体と比べて、医学的に使用され、薬理上受け入れられるものであれば特に限定はない。

【0040】本発明の前記一般式（I）を有するアミド誘導体でエステルのは、例えば炭素数1乃至6個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基（該アルキル基は、トリアルキルシリル基により置換されていてもよい）、炭素数7乃至19個を有するアラルキル基、炭素数1乃至6個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルカノイルオキシが置換した炭素数1乃至5個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1乃至6個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキルオキシカルボニルオキシが置換した炭素数1乃至5個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数5乃至7個を有するシクロアルキルカルボニルオキシが置換した炭素数1乃至5個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数5乃至7個を有するシクロアルキルオキシカルボニルオキシが置換した炭素数1乃至5個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数6乃至10個を有するアリールカルボニルオキシが置換した炭素数1乃至5個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数6乃至10個を有するアリールオキシカルボニルオキシが置換した炭素数1乃至5個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、5位に置換分として炭素数1乃至6個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキルを有する2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル基を挙げることができる。

【0041】ここで、炭素数1乃至6個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基としては、好適には炭素数1乃至4個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基であり、更に好適にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル又はイソブチルであり、最も好適にはメチル又はエチルである。

(8) 開2003-64056 (P2003-60K 織

【0042】炭素数7乃至19個を有するアラルキル基としては、好適にはベンジルである。

【0043】炭素数5乃至7個を有するシクロアルキル基としては、例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルを挙げることができ、好適にはシクロヘキシルである。

【0044】炭素数6乃至10個を有するアリール基としては、好適にはフェニルである。

【0045】好適なエステル残基の具体例としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ベンジル、アセトキシメチル、1-(アセトキシ)エチル、プロピオニルオキシメチル、1-(プロピオニルオキシ)エチル、ブチリルオキシメチル、1-(ブチリルオキシ)エチル、イソブチリルオキシメチル、1-(イソブチリルオキシ)エチル、バレリルオキシメチル、1-(バレリルオキシ)エチル、イソバレリルオキシメチル、1-(イソバレリルオキシ)エチル、ヒバロイルオキシメチル、1-(ヒバロイルオキシ)エチル、メトキシカルボニルオキシメチル、1-(メトキシカルボニルオキシ)エチル、エトキシカルボニルオキシメチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、1-(プロポキシカルボニルオキシ)エチル、イソプロポキシカルボニルオキシメチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、1-(ブトキシカルボニルオキシ)エチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、1-(イソブトキシカルボニルオキシ)エチル、*tert*-ブトキシカルボニルオキシメチル、1-(*tert*-ブトキシカルボニルオキシ)エチル、シクロペンタンカルボニルオキシメチル、1-(シクロペンタンカルボニルオキシ)エチル、シクロヘキサンカルボニルオキシメチル、1-(シクロヘキサンカルボニルオキシ)エチル、シクロペンチルオキシカルボニルオキシメチル、1-(シクロペンチルオキシカルボニルオキシ)エチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル、ベンゾイルオキシメチル、1-(ベンゾイルオキシ)エチル、フェノキシカルボニルオキシ

メチル、1-(フェノキシカルボニルオキシ)エチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサソレン-4-イル)メチル又は2-トリメチルシリルエチルである。

【0046】本発明は、前記一般式(I)を有するアミド誘導体、その塩又はエステルが溶剤和物(例えば水和物)を形成する場合には、これらもすべて含むものである。

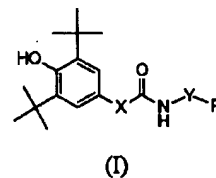
【0047】更に本発明において、生体内において代謝されて前記一般式(I)を有するアミド誘導体、その塩又はエステルに変換される化合物(例えばアミド誘導体のような、いわゆるプロドラッグ)もすべて含むものである。

【0048】本発明の、前記一般式(I)を有する、アミド誘導体又はその薬理上許容される塩若しくはエステルの具体例としては、次に例示する化合物を挙げることができる。但し、本発明は下記の例示化合物に限定されるものではない。

【0049】なお、以下の表1において「-」は単結合を、「Me」はメチル基を、「Et」はエチル基を、「Ph」はフェニル基を、「Bn」はベンジル基を、「*t*-Bu」は*tert*-ブチル基を、「Pyr(2)」は2-ピリジル基を、「Pyr(2)」は2-ピラジリル基を、「Thiz(2)」は2-チアゾリル基を、「Pyza(5)」は5-ピラゾリル基を、「Triz(3)」は3-4H-トリアゾリル基を、「Tez(5)」は5-1H-テトラゾリル基を、「Isox(3)」は3-イソキサゾリル基を、「Pym(2)」は2-ピリミジニル基を、「Quin(2)」は2-キノリル基を、「iQuin(3)」は3-イソキノリル基をそれぞれ示す。

【0050】

【化3】



【0051】

【表1】

化合物番号	X	Y	R
1	-	-	3-Me-Pyr(2)
2	-	-	3-OBn-Pyr(2)
3	-	-	3-OH-Pyr(2)
4	-	-	4-Me-Pyr(2)
5	-	-	5-Br-Pyr(2)
6	-	-	5-I-Pyr(2)
7	-	-	5-F-Pyr(2)
8	-	-	5-NO ₂ -Pyr(2)
9	-	-	5-NH ₂ -Pyr(2)

(9) 開2003-64056 (P2003-60A)

10	-	-	5-(3-Pyr)-Pyr (2)
11	-	-	5-(3-Quin)-Pyr (2)
12	-	-	6-NH ₂ -Pyr (2)
13	-	-	2-Cl-Pyr (3)
14	-	-	2-NH ₂ -Pyr (3)
15	-	-	6-Cl-Pyr (3)
16	-	-	Pyr (4)
17	-	-	4,5-di-Me-Thiz (2)
18	-	-	5-Br-Thiz (2)
19	-	-	4-C(=NOMe)COOEt-Thiz (2)
20	-	-	4-Ph-Thiz (2)
21	-	-	4-(3,5-di-t-Bu-4-hydroxyphenyl)-Thiz (2)
22	-	-	4-COOEt-5-Ph-Thiz (2)
23	-	-	5-COOEt-4-Ph-Thiz (2)
24	-	-	5-Me-Isox (3)
25	-	-	Isox (3)
26	-	-	5-t-Bu-2-N-Me-Isox (3)
27	-	-	Pym (4)
28	-	-	Quin (2)
29	-	-	Quin (3)
30	-	-	iQuin (3)
31	-CH=CH-	-	5-Br-Pyr (2)
32	-CH=CH-	-	5-Cl-Pyr (2)
33	-CH=CH-	-	5-I-Pyr (2)
34	-CH=CH-	-	5-F-Pyr (2)
35	-CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -	Pyr (4)
36	-	-CH ₂ -	Pyr (2)
37	-	-CH ₂ -	Pyr (3)
38	-	-CH ₂ -	Pyr (4)
39	-	-(CH ₂) ₂ -	Pyr (2)
40	-	-(CH ₂) ₂ -	Pyr (3)
41	-	-(CH ₂) ₂ -	Pyr (4)
42	-(CH ₂) ₂ -	-	Pyr (2)
43	-(CH ₂) ₂ -	-	3-Me-Pyr (2)
44	-(CH ₂) ₂ -	-	3-OH-Pyr (2)
45	-(CH ₂) ₂ -	-	4-Me-Pyr (2)
46	-(CH ₂) ₂ -	-	5-Br-Pyr (2)
47	-(CH ₂) ₂ -	-	5-Cl-Pyr (2)
48	-(CH ₂) ₂ -	-	5-I-Pyr (2)
49	-(CH ₂) ₂ -	-	5-F-Pyr (2)
50	-(CH ₂) ₂ -	-	5-NO ₂ -Pyr (2)
51	-(CH ₂) ₂ -	-	6-NH ₂ -Pyr (2)
52	-(CH ₂) ₂ -	-	Pyr (3)
53	-(CH ₂) ₂ -	-	Pyr (4)
54	-	-	Pyr (2)
55	-	-	5-Cl-Pyr (2)
56	-	-	4,6-di-Me-Pyr (2)
57	-	-	Pyr (3)
58	-	-	Thiz (2)
59	-	-	4-CH ₂ COOH-Thiz (2)

(10) 月 2003-64056 (P2003-601 硫織)

60	-	-	Tez(5)
61	-	-	Pyz(2)
62	-	-	Pyza(3)
63	-	-	[1,3,4]Thiadiazolyl(2)
64	-	-	Triz(3)
65	-	-	Pym(2)
66	-	-	Benzimidazolyl(2)
67	-	-	4-CH ₂ COOEt-Thiz(2)
68	-CH=CH-	-	Pyr(2)
69	-CH=CH-	-	5-Cl-Pyr(2)

上記表中、好適なものとしては、1、2、3、4、5、10、11、12、13、14、15、17、18、19、20、21、22、23、24、27、28、29、30、35、36、37、38、39、40、41、42、54、55、58、60及び67をあげることができ、さらに好適には、1、5、13、23、24、28、36、39、40、41、42、54、55、58、60及び67であり、特に好適には、5：3，5-ジ-tert-ブチル-N-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシベンズアミド、39：3，5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)ベンズアミド、40：3，5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(2-ピリジン-3-イルエチル)ベンズアミド、41：3，5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(2-ピリジン-4-イルエチル)ベンズアミド、及び、4

2：3-(3，5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-N-ピリジン-2-イルプロピオンアミドである。

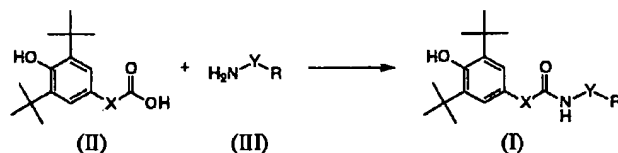
【0052】

【発明の実施の形態】本発明の一般式(I)を有するアミド誘導体、その薬理上許容される塩及びその薬理上許容されるエステルは、以下の方法により、公知化合物を出発原料として用いて、製造することができる。

【0053】また、特開昭50-105559、特開平3-275657、特開平6-116143、特開昭63-154663、特開昭63-130570、特開平7-258199の方法に準じて製造することもできる。

【0054】

【化4】



スキーム 1

【0055】上記スキーム中、R、X、及びYは前述したものと同意義を示す。

【0056】以下、スキームにつき説明する。

【0057】(スキーム1)本スキームは目的の化合物(I)を製造する工程であり、不活性溶剤中、有機塩基、縮合剤の存在下、カルボン酸類(II)及びアミン類(III)を反応させることによって達成される。

【0058】使用される溶剤は、反応を阻害せず、出発物質を溶解するものであれば特に限定はないが、例えばヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、1，2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルのようなニトリル類、ギ酸エチル、酢酸エチルのようなエステル類、又はこれらの混合溶媒が好適で

あり、更に好適にはエーテル類である。

【0059】使用される縮合剤は、カルボキシ化合物とアミン化合物を反応させ、アミド化合物を得ることができるものであれば特に限定はないが、例えば、シアノホスホン酸ジエチル(DEPC)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC)、N，N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)などが挙げることができ、好適にはシアノホスホン酸ジエチルである。

【0060】使用される有機塩基はアミン類であり、例えばN-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N，N-ジメチルアミノ)ピリジン、2，6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン、

(11) 2003-64056 (P2003-60A)

1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)などが挙げることができ、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン又はピリジンである。

【0061】反応温度は、-78℃乃至加温下(使用溶媒の沸点)であり、好適には0℃乃至加温下(使用溶媒の沸点)である。

【0062】反応時間は、0. 5時間乃至数日間であり、好適には1時間乃至10時間である。

【0063】反応終了後、例えば、濃縮し、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0064】得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、アルミナクロマトグラフィー、シリカゲルクロマトグラフィー、再結晶等により、精製することもできる。本スキームにおいて、目的化合物のRが水酸基を有する化合物は、化合物(I)のRがベンジルオキシ基を有している化合物を不活性溶剤中、触媒存在下、接触還元し、ベンジル基を除去することによって、製造することもできる。

【0065】使用される触媒は、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えばパラジウム炭素、パラジウム黒、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムなどが挙げることができ、好適にはパラジウム炭素である。

【0066】使用される溶剤は、反応を阻害せず、出発物質を溶解するものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、酢酸のような脂肪酸、酢酸エチルのようなエステル類が挙げることができ、好適にはメタノールである。

【0067】反応温度は、室温乃至加温下(使用溶媒の沸点)であり、好適には室温である。

【0068】反応時間は、0. 5時間乃至24時間であり、好適には1時間乃至5時間である。本スキームにおいて、目的化合物のRが単結合で複素環を有する化合物は、化合物(I)のRが臭素原子を有している化合物と対応する複素環ボラン誘導体を不活性溶剤中、パラジウム触媒存在下、塩基と処理することによって、製造することもできる。

【0069】使用される触媒は、通常、炭素-炭素結合生成反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、好適にはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムである。

【0070】使用される塩基は化合物の他の部分に影響

を与えないものであれば特に限定はないが、好適には炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物が用いられる。

【0071】使用される溶剤は反応を阻害せず、出発物質を溶解するものであれば特に限定はないが、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類が好適であり、更に好適にはテトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミドである。

【0072】反応温度は、室温乃至加温下(使用溶媒の沸点)であり、好適には加温下(使用溶媒の沸点)である。

【0073】反応時間は、0. 5時間乃至24時間であり、好適には1時間乃至5時間である。

【0074】本スキームにおいて、目的化合物のXがアルキレンの化合物は、化合物(I)のXが二重結合を有している化合物を不活性溶剤中、触媒存在下、接触還元することによって、製造することもできる。

【0075】使用される触媒は、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えばパラジウム炭素、パラジウム黒、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムなどが挙げることができ、好適にはパラジウム炭素である。

【0076】使用される溶剤は、反応を阻害せず、出発物質を溶解するものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、酢酸のような脂肪酸、酢酸エチルのようなエステル類が挙げることができ、好適にはメタノールである。

【0077】反応温度は、室温乃至加温下(使用溶媒の沸点)であり、好適には室温である。

【0078】反応時間は、0. 5時間乃至24時間であり、好適には1時間乃至5時間である。

【0079】本発明の前記一般式(I)を有するアミド誘導体、その薬理上許容される塩及びそのエステルは、種々の形態で投与される。その投与形態としては特に限定はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には経口投与される。また注射剤の場合には単独であるいはぶどう糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更には必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。好適には経口投与である。

【0080】これらの各種製剤は、常法に従って主薬に

(12) 頁 2003-64056 (P2003-63 吨織)

賦形剤、結合剤、崩壊剤、潤沢剤、溶解剤、矯味矯臭、コーティング剤等既知の医薬製剤分野において通常使用しうる既知の補助剤を用いて製剤化することができる。

【0081】錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ぶどう糖、尿素、澱粉、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ぶどう糖液、澱粉液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン糖の結合剤、乾燥澱粉、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、澱粉、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、澱粉等の保湿剤、澱粉、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が例示できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0082】丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばぶどう糖、乳糖、澱粉、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナランカンテン等の崩壊剤等が例示できる。

【0083】坐剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。

【0084】注射剤として調製される場合には、液剤および懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましく、これら液剤、乳剤および懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものを全て使用でき、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリアルアルコール、ポリオキシ化イソステアリアルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ぶどう糖、あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0085】更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有せしめてもよい。

【0086】上記医薬製剤中に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常全組成物中1〜70重量%、好ましくは1〜30重量%含まれる量とするのが適当である。

【0087】その投与量は、症状、年齢、体重、投与方法および剤型等によって異なるが、通常は成人に対して1日、下限として0.001mg（好ましくは0.01mg、更に好ましくは0.1mg）であり、上限として2.000mg（好ましくは200mg、更に好ましくは20mg）を1回ないし数回投与することができる。

【0088】

【実施例】次に、実施例、参考例、試験例および製剤例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0089】（実施例1）

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-ビリジン-2-イルベンズアミド（例示化合物54）

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸（12.0g）、2-アミノビリジン（4.51g）、及びトリエチルアミン（7.4ml）の無水テトラヒドロフラン溶液（200ml）に氷冷下でシアノホスホン酸ジエチル（8.0ml）を加え、室温で10時間攪拌した。室温で一晩放置したのち、反応溶液より溶剤を留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より酢酸エチルを留去し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1）に付した。得られた固体にn-ヘキサン及び酢酸エチルを加えて超音波振動を与え、析出した結晶を濾取し、融点157-158℃を有する目的化合物（14.0g）を白色結晶として得た。¹H-NMRスペクトル（ δ ppm, DMSO-d₆）：1.43 (18H, s), 7.13 (1H, dd, J = 4.1 and 7.3 Hz), 7.54 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.75 (2H, s), 7.81 (1H, m), 8.17 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.36 (1H, m), 10.74 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0090】（実施例2）

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-ビリジン-3-イルベンズアミド（例示化合物57）

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸（8.00g）、3-アミノビリジン（3.01g）、シアノホスホン酸ジエチル（5.3ml）、トリエチルアミン（4.9ml）及び無水テトラヒドロフラン（150ml）を用い実施例1の方法に準じて、融点219-220℃を有する目的化合物（9.70g）を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル（ δ ppm, DMSO-d₆）：1.43 (18H, s), 7.39 (1H, dd, J = 4.7 and 8.3 Hz), 7.58 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.70 (2H, s), 8.12 (1H, m), 8.29 (1H, m), 8.88 (1H, d, J = 2.

(13) 頁 2003-64056 (P 2003-64056)

4 Hz), 10.22 (1H, s, 重水の添加で消失).

【0091】(実施例3)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-ピラジーン-2-イルベンズアミド(例示化合物61)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸(5.00 g)、アミノピラジーン(1.90 g)、シアノホスホン酸ジエチル(3.3 ml)、トリエチルアミン(3.1 ml)及び無水テトラヒドロフラン(100 ml)を用い実施例1の方法に準じて、融点194-195℃を有する目的化合物(1.15 g)を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(δ ppm, DMSO-d₆): 1.43 (18H, s), 7.63 (1H, br s, 重水の添加で消失), 7.79 (2H, s), 8.38 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.45 (1H, m), 9.40 (1H, m), 11.07 (1H, s, 重水の添加で消失).

【0092】(実施例4)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-チアゾール-2-イルベンズアミド(例示化合物58)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸(5.00 g)、2-アミノチアゾール(2.00 g)、シアノホスホン酸ジエチル(3.3 ml)、トリエチルアミン(3.1 ml)及び無水テトラヒドロフラン(100 ml)を用い実施例1の方法に準じて、融点204-205℃を有する目的化合物(4.59 g)を無色針状結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(δ ppm, DMSO-d₆): 1.43 (18H, s), 7.23 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.54 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.67 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.85 (2H, s), 12.57 (1H, s, 重水の添加で消失).

【0093】(実施例5)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(2H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(例示化合物62)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸(5.00 g)、3-アミノピラゾール(1.65 g)、シアノホスホン酸ジエチル(3.3 ml)、トリエチルアミン(3.1 ml)及び無水テトラヒドロフラン(100 ml)を用い実施例1の方法に準じて、融点157-159℃を有する目的化合物(0.16 g)を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(δ ppm, DMSO-d₆): 1.40 (18H, s), 5.40 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 7.5 Hz, 重水の添加で消失), 7.43 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.81 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.91 (2H, s).

【0094】(実施例6)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(1, 3, 4)チアジアゾール-2-イルベンズアミド(例示化合物63)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸(1.00 g)、2-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール(0.40 g)、シアノホスホン酸ジエチル(0.67 ml)、トリエチルアミン(0.61 ml)及び無水テトラヒドロフラン(20 ml)を用い実施例1の方法に準じて、融点243-245℃を有する目的化合物(0.36 g)を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(δ ppm, DMSO-d₆): 1.43 (18H, s), 7.78 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.90 (2H, s), 9.19 (1H, s), 12.99 (1H, s, 重水の添加で消失).

【0095】(実施例7)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)ベンズアミド(例示化合物64)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸(1.00 g)、3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール(0.34 g)、シアノホスホン酸ジエチル(0.67 ml)、トリエチルアミン(0.61 ml)及び無水テトラヒドロフラン(20 ml)を用い実施例1の方法に準じて、融点173-174℃を有する目的化合物(0.66 g)を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(δ ppm, DMSO-d₆): 1.42 (18H, s), 6.06 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.99 (1H, s, 重水の添加で消失), 8.02 (2H, s), 8.86 (1H, s).

【0096】(実施例8)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド(例示化合物60)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸(5.00 g)、5-アミノテトラゾール(1.70 g)、シアノホスホン酸ジエチル(3.3 ml)、トリエチルアミン(3.1 ml)及び無水テトラヒドロフラン(100 ml)を用い実施例1の方法に準じて、融点272-275℃を有する目的化合物(3.87 g)を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(δ ppm, DMSO-d₆): 1.43 (18H, s), 7.79 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.89 (2H, s), 12.36 (1H, s, 重水の添加で消失).

【0097】(実施例9)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ベンズアミド(例示化合物24)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸(3.00 g)、3-アミノ-5-メチルイソキサゾール(1.18 g)、シアノホスホン酸ジエチル(2.0 ml)、トリエチルアミン(1.8 ml)及び無水テトラヒドロフラン(60 ml)を用い実施例1の方法に準

(14) 頁 2003-64056 (P 2003-6u(隠紙

じて、融点243-245℃を有する目的化合物(2.58g)を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(δ ppm、DMSO-d₆): 1.41 (18H, s), 2.40 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.61 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.76 (2H, s), 11.20 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0098】(実施例10)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-ピリミジン-2-イルベンズアミド(例示化合物65)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸(5.00g)、2-アミノピリミジン(1.90g)、シアノホスホン酸ジエチル(3.3ml)、トリエチルアミン(3.1ml)及び無水テトラヒドロフラン(100ml)を用い実施例1の方法に準じて、融点180-183℃を有する目的化合物(0.51g)を無色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(δ ppm、DMSO-d₆): 1.42 (18H, s), 7.22 (1H, t, J = 4.7 Hz), 7.57 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.71 (2H, s), 8.71 (2H, d, J = 4.7 Hz), 10.91 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0099】(実施例11)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-ピリミジン-4-イルベンズアミド(例示化合物27)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸(1.00g)、4-アミノピリミジン(0.38g)、シアノホスホン酸ジエチル(0.67ml)、トリエチルアミン(0.61ml)及び無水テトラヒドロフラン(20ml)を用い実施例1の方法に準じて、融点247-250℃を有する目的化合物(0.21g)を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(δ ppm、DMSO-d₆): 1.44 (18H, s), 7.99 (2H, s), 8.23 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.73 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.97 (1H, s), 11.51 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0100】(実施例12)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-ピリミジン-2-イルメチルベンズアミド(例示化合物36)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸(5.00g)、2-(アミノメチル)ピリジン(2.1ml)、シアノホスホン酸ジエチル(3.3ml)、トリエチルアミン(3.1ml)及び無水テトラヒドロフラン(100ml)を用い実施例1の方法に準じて、融点172-174℃を有する目的化合物(4.13g)を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(δ ppm、DMSO-d₆): 1.41 (18H, s), 4.53 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.42 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.69 (2H, s), 7.7-7.8 (1H, m), 8.50 (1H, d, J = 3.8 Hz), 8.94 (1H, t, J = 5.9 Hz)。

【0101】(実施例13)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-ピリミジン-3-イルメチルベンズアミド(例示化合物37)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸(5.00g)、3-(アミノメチル)ピリジン(2.0ml)、シアノホスホン酸ジエチル(3.3ml)、トリエチルアミン(3.1ml)及び無水テトラヒドロフラン(100ml)を用い実施例1の方法に準じて、融点190-191℃を有する目的化合物6.23g)を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(δ ppm、DMSO-d₆): 1.40 (18H, s), 4.46 (2H, d, J = 5.9 Hz, 重水の添加で消失), 7.35 (1H, dd, J = 4.6 and 7.8 Hz), 7.42 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.65 (2H, s), 7.70 (1H, m), 8.45 (1H, dd, J = 1.3 and 5.0 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.89 (1H, t, J = 5.9 Hz)。

【0102】(実施例14)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-ピリミジン-4-イルメチルベンズアミド(例示化合物38)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸(5.00g)、3-(アミノメチル)ピリジン(2.0ml)、シアノホスホン酸ジエチル(3.3ml)、トリエチルアミン(3.1ml)及び無水テトラヒドロフラン(100ml)を用い実施例1の方法に準じて、融点259-260℃を有する目的化合物(6.80g)を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(δ ppm、DMSO-d₆): 1.41 (18H, s), 4.46 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.28 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.45 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.68 (2H, s), 8.49 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.93 (1H, t, J = 5.9 Hz)。

【0103】(実施例15)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)ベンズアミド(例示化合物39)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸(5.00g)、2-(2-アミノエチル)ピリジン(2.4ml)、シアノホスホン酸ジエチル(3.3ml)、トリエチルアミン(3.1ml)及び無水テトラヒドロフラン(100ml)を用い実施例1の方法に準じて、融点142-144℃を有する目的化合物(4.44g)を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル(δ ppm、DMSO-d₆): 1.39 (18H, s), 2.97 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.56 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.36 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.56 (2H, s), 7.70 (1H, m), 8.36 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.51 (1H, d, J = 5.6 Hz)。

【0104】(実施例16)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(2

(15) 頁 2003-64056 (P 2003-6p, A)

ーピリジン-3-イルエチル) ベンズアミド (例示化合物 40)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (5.00 g)、3-(2-アミノエチル) ピリジン (2.4 ml)、シアノホスホン酸ジエチル (3.3 ml)、トリエチルアミン (3.1 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (100 ml) を用い実施例 1 の方法に準じて、融点 230-231°C を有する目的化合物 (4.64 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.39 (18H, s), 2.85 (2H, t, J = 7.1 Hz) 3.46 (2H, m, 重水の添加で消失), 7.31 (1H, dd, J = 4.7 and 7.7 Hz), 7.37 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.54 (2H, s), 7.65 (1H, m), 8.35 (1H, t, J = 5.6 Hz, 重水の添加で消失), 8.41 (1H, dd, J = 1.5 and 4.7 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.0 Hz).

【0105】(実施例 17)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(2-ピリジン-4-イルエチル) ベンズアミド (例示化合物 42)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (5.00 g)、4-(2-アミノエチル) ピリジン (2.4 ml)、シアノホスホン酸ジエチル (3.3 ml)、トリエチルアミン (3.1 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (100 ml) を用い実施例 1 の方法に準じて、融点 247-250°C を有する目的化合物 (5.39 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.39 (18H, s), 2.85 (2H, t, J = 7.2 Hz) 3.48 (2H, m), 7.26 (2H, dd, J = 1.2 and 4.6 Hz), 7.37 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.54 (2H, s), 8.34 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.46 (2H, dd, J = 1.2 and 4.6 Hz).

【0106】(実施例 18)

3, 5-ジ-tert-ブチル-N-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシベンズアミド (例示化合物 5)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (5.00 g)、2-アミノ-5-ブロモピリジン (3.46 g)、シアノホスホン酸ジエチル (3.3 ml)、トリエチルアミン (3.1 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (100 ml) を用い実施例 1 の方法に準じて、融点 215-217°C を有する目的化合物 (4.33 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.42 (18H, s), 7.57 (1H, s, 重水の添加で消失) 7.74 (2H, s), 8.04 (1H, dd, J = 2.4 and 8.9 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.93 (1H, s, 重水の添加で消失).

【0107】(実施例 19)

3, 5-ジ-tert-ブチル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシベンズアミド (例示化合物 55)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (5.00 g)、2-アミノ-5-クロロピリジン (2.57 g)、シアノホスホン酸ジエチル (3.3 ml)、トリエチルアミン (3.1 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (100 ml) を用い実施例 1 の方法に準じて、融点 206-207°C を有する目的化合物 (3.94 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.42 (18H, s), 7.57 (1H, s, 重水の添加で消失) 7.74 (2H, s), 7.94 (1H, dd, J = 2.7 and 8.9 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.94 (1H, s, 重水の添加で消失).

【0108】(実施例 20)

3, 5-ジ-tert-ブチル-N-(2-クロロピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシベンズアミド (例示化合物 13)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (5.00 g)、3-アミノ-2-クロロピリジン (2.57 g)、シアノホスホン酸ジエチル (3.3 ml)、トリエチルアミン (3.1 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (100 ml) を用い実施例 1 の方法に準じて、融点 129-130°C を有する目的化合物 (3.98 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.43 (18H, s), 7.49 (1H, dd, J = 4.7 and 7.8 Hz), 7.62 (1H, s, 重水の添加で消失) 7.76 (2H, s), 8.05 (1H, dd, J = 1.7 and 7.8 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 1.7 and 4.7 Hz), 9.97 (1H, s, 重水の添加で消失).

【0109】(実施例 21)

N-(6-アミノピリジン-2-イル)-3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアミド (例示化合物 12)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (5.00 g)、2, 6-ジアミノピリジン (2.18 g)、シアノホスホン酸ジエチル (3.3 ml)、トリエチルアミン (3.1 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (100 ml) を用い実施例 1 の方法に準じて、融点 207-208°C を有する目的化合物 (4.05 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.42 (18H, s), 5.73 (1H, s, 重水の添加で消失), 6.21 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.37 (1H, q, J = 7.9 Hz), 7.49 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.68 (2H, s), 10.03 (1H, s, 重水の添加で消失).

【0110】(実施例 22)

(16) 2003-64056 (P2003-6 苅織)

N-(2-アミノピリジン-3-イル)-3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアミド (例示化合物 14)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (5.00 g)、2, 3-ジアミノピリジン (2.18 g)、シアノホスホン酸ジエチル (3.3 ml)、トリエチルアミン (3.1 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (100 ml) を用い実施例 1 の方法に準じて、融点 221-223℃ を有する目的化合物 (1.43 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.43 (18H, s), 5.67 (1H, s, 重水の添加で消失), 6.62 (1H, dd, J = 4.8 and 7.6 Hz), 7.4 - 7.5 (1H, m), 7.51 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.71 (2H, s), 7.85 (1H, dd, J = 1.6 and 4.8 Hz), 9.50 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0111】 (実施例 23)

N-(3-ベンジルオキシピリジン-2-イル)-3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアミド (例示化合物 2)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (5.00 g)、2-アミノ-3-ベンジルオキシピリジン (4.00 g)、シアノホスホン酸ジエチル (3.3 ml)、トリエチルアミン (3.1 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (100 ml) を用い実施例 1 の方法に準じて、融点 120-121℃ を有する目的化合物 (3.46 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.41 (18H, s), 5.17 (2H, s), 7.25 - 7.35 (4H, m), 7.4 - 7.5 (2H, m), 7.49 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.53 (1H, dd, J = 0.8 and 8.1 Hz), 7.74 (2H, s), 8.03 (1H, d, J = 4.3 Hz), 10.13 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0112】 (実施例 24)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル) ベンズアミド (例示化合物 3)

実施例 23 で得られた N-(3-ベンジルオキシピリジン-2-イル)-3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアミド (1.00 g)、10% パラジウム-炭素触媒 (0.20 g) 及びメタノール (20 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物からパラジウム-炭素触媒を濾去したのち、溶剤を留去すると、融点 66-75℃ (軟化点) を有する目的化合物 (0.79 g) を白色粉末状粉末として得た。

¹H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.43 (18H, s), 7.21 (1H, dd, J = 4.6 and 8.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.64 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.81 (2H, s), 7.98 (1H, d, J = 4.6 Hz), 9.97 (1H, s, 重水の添加で消失), 10.74 (1H, s,

重水の添加で消失)。

【0113】 (実施例 25)

3, 5-ジ-tert-ブチル-N-(6-クロロピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシベンズアミド (例示化合物 15)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (5.00 g)、5-アミノ-2-クロロピリジン (2.57 g)、シアノホスホン酸ジエチル (3.3 ml)、トリエチルアミン (3.1 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (100 ml) を用い実施例 1 の方法に準じて、融点 290-292℃ を有する目的化合物 (5.43 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.43 (18H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.62 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.70 (2H, s), 8.19 (1H, dd, J = 2.8 and 8.7 Hz), 8.74 (1H, d, J = 2.8 Hz), 10.33 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0114】 (実施例 26)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(3-メチルピリジン-2-イル) ベンズアミド (例示化合物 1)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (2.50 g)、2-アミノ-3-ピコリン (1.08 g)、シアノホスホン酸ジエチル (1.67 ml)、トリエチルアミン (1.53 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (50 ml) を用い実施例 1 の方法に準じて、融点 180-185℃ を有する目的化合物 (2.00 g) を白色粉末として得た。

¹H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.42 (18H, s), 2.18 (3H, s), 7.23 (1H, dd, J = 4.7 and 7.4 Hz), 7.51 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.70 (1H, dd, J = 1.4 and 7.4 Hz), 7.77 (2H, s), 8.29 (1H, dd, J = 1.4 and 4.7 Hz), 10.38 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0115】 (実施例 27)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(4-メチルピリジン-2-イル) ベンズアミド (例示化合物 4)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (5.00 g)、2-アミノ-4-ピコリン (2.16 g)、シアノホスホン酸ジエチル (3.3 ml)、トリエチルアミン (3.1 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (100 ml) を用い実施例 1 の方法に準じて、融点 162-164℃ を有する目的化合物 (2.82 g) を白色粉末として得た。

¹H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.43 (18H, s), 2.34 (3H, s), 6.97 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.53 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.74 (2H, s), 8.03 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 5.0 Hz), 10.64 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(17) 2003-64056 (P2003-6.1A)

【0116】(実施例28)

3, 5-ジ-tert-ブチル-N-(4, 6-ジメチルピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシベンズアミド (例示化合物56)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (5.00 g)、2-アミノ-4, 6-ジメチルピリジン (2.44 g)、シアノホスホン酸ジエチル (3.3 ml)、トリエチルアミン (3.1 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (100 ml) を用い実施例1の方法に準じて、融点82-86℃を有する目的化合物 (3.96 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.42 (18H, s), 2.29 (3H, s), 2.39 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.50 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.74 (2H, s), 7.86 (1H, s), 10.58 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0117】(実施例29)

3, 5-ジ-tert-ブチル-N-(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-ヒドロキシベンズアミド (例示化合物17)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (3.00 g)、2-アミノ-4, 5-ジメチルチアゾール塩酸塩 (1.97 g)、シアノホスホン酸ジエチル (2.0 ml)、トリエチルアミン (3.7 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (60 ml) を用い実施例1の方法に準じて、融点197-198℃を有する目的化合物 (1.10 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.42 (18H, s), 2.19 (3H, s), 2.26 (3H, s), 7.64 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.82 (2H, s), 12.31 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0118】(実施例30)

N-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアミド (例示化合物18)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (3.00 g)、2-アミノ-5-ブロモチアゾール臭素酸塩 (3.12 g)、シアノホスホン酸ジエチル (2.0 ml)、トリエチルアミン (3.7 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (60 ml) を用い実施例1の方法に準じて、融点242-243℃を有する目的化合物 (0.35 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.42 (18H, s), 7.63 (1H, s), 7.75 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.85 (2H, s), 12.85 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0119】(実施例31)

[2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)チアゾール-4-イル]酢酸エチルエステル (例示化合物67)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (3.00 g)、2-アミノ-4-チアゾール酢酸エチルエステル (2.23 g)、シアノホスホン酸ジエチル (2.0 ml)、トリエチルアミン (1.8 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (60 ml) を用い実施例1の方法に準じて、融点175-176℃を有する目的化合物 (1.86 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.19 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.42 (18H, s), 3.73 (2H, s), 4.09 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.00 (1H, s), 7.68 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.85 (2H, s), 12.59 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0120】(実施例32)

[2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)チアゾール-4-イル]酢酸 (例示化合物59)

実施例31で得られた[2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)チアゾール-4-イル]酢酸エチルエステル (0.50 g)、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) 及びエタノール (5 ml) の混合物を室温で1時間攪拌したのち、2規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より酢酸エチルを留去し、得られた残渣にn-ヘキサン及び酢酸エチルを加えて超音波振動を与え、析出した結晶を濾取すると、融点226-238℃を有する目的化合物 (0.46 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.42 (18H, s), 3.64 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.68 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.85 (2H, s), 12.58 (1H, s, 重水の添加で消失), 12.2 - 12.7 (1H, br s, 重水の添加で消失)。

【0121】(実施例33)

[2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)チアゾール-4-イル]メトキシイミノ酢酸エチルエステル (例示化合物19)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (3.00 g)、2-アミノ- α -(メトキシイミノ)-4-チアゾール酢酸エチルエステル (2.75 g)、シアノホスホン酸ジエチル (2.0 ml)、トリエチルアミン (1.8 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (60 ml) を用い実施例1の方法に準じて、融点213-214℃を有する目的化合物 (1.31 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.43 (18H, s), 3.93 (3H, s), 4.35 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.53 (1H, s), 7.73 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.87 (2H, s), 12.86 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0122】(実施例34)

(18) 頁 2003-64056 (P 2003-679A)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-ベンズアミド (例示化合物 20)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (3.00 g)、2-アミノ-4-フェニルチアゾール臭素酸塩 1 水和物 (3.30 g)、シアノホスホン酸ジエチル (2.0 ml)、トリエチルアミン (3.7 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (60 ml) を用い実施例 1 の方法に準じて、融点 236-237°C を有する目的化合物 (1.88 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.44 (18H, s), 7.33 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.45 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.65 (1H, s), 7.71 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.89 (2H, s), 7.96 (2H, d, J = 7.4 Hz), 12.71 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0123】(実施例 35)

3, 5-ジ-tert-ブチル-N-[4-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル]-4-ヒドロキシベンズアミド (例示化合物 21)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (1.50 g)、4-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2, 6-ジ-tert-ブチルフェノール 1.83 g、シアノホスホン酸ジエチル (1.0 ml)、トリエチルアミン (0.92 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (30 ml) を用い実施例 1 の方法に準じて、融点 >320°C (分解) を有する目的化合物 (1.36 g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.43 (18H, s), 1.44 (18H, s), 7.07 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.38 (1H, s), 7.65 (2H, s), 7.68 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.87 (2H, s), 12.60 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0124】(実施例 36)

2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-5-フェニルチアゾール-4-カルボン酸エチルエステル (例示化合物 22)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (1.00 g)、2-アミノ-5-フェニルチアゾール-4-カルボン酸エチルエステル (0.99 g)、シアノホスホン酸ジエチル (0.67 ml)、トリエチルアミン (0.61 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (20 ml) を用い実施例 1 の方法に準じて、融点 123-128°C を有する目的化合物 (0.08 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.43 (18H, s), 4.17 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.4-7.5 (3H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.76 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.90 (2H, s), 12.98 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0125】(実施例 37)

2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (例示化合物 23)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (1.00 g)、2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (0.99 g)、シアノホスホン酸ジエチル (0.67 ml)、トリエチルアミン (0.61 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (20 ml) を用い実施例 1 の方法に準じて、融点 234-235°C を有する目的化合物 (0.09 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.43 (18H, s), 4.20 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.4-7.5 (3H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 7.80 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.90 (2H, s), 13.11 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0126】(実施例 38)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-キノリン-2-イルベンズアミド (例示化合物 28)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (5.00 g)、2-アミノキノリン (2.88 g)、シアノホスホン酸ジエチル (3.3 ml)、トリエチルアミン (3.1 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (100 ml) を用い実施例 1 の方法に準じて、融点 194-195°C を有する目的化合物 (3.68 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.44 (18H, s), 7.45-7.55 (1H, m), 7.59 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.7-7.8 (1H, m), 7.82 (2H, s), 7.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.3-8.4 (2H, m), 11.13 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0127】(実施例 39)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-キノリン-3-イルベンズアミド (例示化合物 29)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (5.00 g)、3-アミノキノリン (2.88 g)、シアノホスホン酸ジエチル (3.3 ml)、トリエチルアミン (3.1 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (100 ml) を用い実施例 1 の方法に準じて、融点 253-255°C を有する目的化合物 (3.20 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.45 (18H, s), 7.55-7.6 (2H, m, 重水の添加で消失), 7.6-7.7 (1H, m), 7.77 (2H, s), 7.9-8.0 (2H, m), 8.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.47 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0128】(実施例 40)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-イソ

(19) 2003-64056 (P2003-6ch/xA)

キノリン-3-イルベンズアミド (例示化合物30)
3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸
(2.50 g)、3-アミノイソキノリン (1.44 g)、シアノホスホン酸ジエチル (1.67 ml)、トリエチルアミン (1.53 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (50 ml) を用い実施例1の方法に準じて、融点215-217℃を有する目的化合物 (0.97 g) を白色粉末として得た。

¹H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.45 (18H, s), 7.5-7.6 (2H, m, 重水の添加で消失), 7.7-7.75 (1H, m), 7.81 (2H, s), 7.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.62 (1H, s), 9.20 (1H, s), 10.86 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0129】(実施例41)

3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-N-ピリジン-2-イルアクリルアミド (例示化合物68)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル (5.87 g)、2-アミノピリジン (2.00 g)、シアノホスホン酸ジエチル (3.5 ml)、トリエチルアミン (3.3 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (100 ml) を用い実施例1の方法に準じて、融点200-201℃を有する目的化合物 (2.93 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.42 (18H, s), 6.95 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 5.4 and 7.2 Hz), 7.41 (2H, s), 7.43 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.55 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.75-7.85 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.33 (1H, d, J = 5.4 Hz), 10.52 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0130】(実施例42)

3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-N-ピリジン-2-イルアプロピオンアミド (例示化合物43)

実施例41で得られた3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-N-ピリジン-2-イルアクリルアミド (2.50 g)、10%パラジウム-炭素触媒 (0.25 g) 及びメタノール (50 ml) を用い実施例24に準じて反応させると、融点117-118℃を有する目的化合物 (1.96 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.34 (18H, s), 2.63 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.79 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.69 (1H, s, 重水の添加で消失), 6.96 (2H, s), 7.07 (1H, dd, J = 4.3 and 7.3 Hz), 7.7-7.8 (1H, m), 8.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.25-8.3 (1H, m), 10.44 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0131】(実施例43)

N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)アクリルアミド (例示化合物69)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル (2.00 g)、2-アミノ-5-クロロピリジン (0.93 g)、シアノホスホン酸ジエチル (1.2 ml)、トリエチルアミン (1.1 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (40 ml) を用い実施例1の方法に準じて、融点232-234℃を有する目的化合物 (2.47 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.41 (18H, s), 6.92 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.40 (2H, s), 7.43 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.56 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 2.7 and 8.9 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.69 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0132】(実施例44)

3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-N-(2-ピリジン-4-イルエチル)アクリルアミド (例示化合物35)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル (2.00 g)、4-(2-アミノエチル)ピリジン (0.88 ml)、シアノホスホン酸ジエチル (1.2 ml)、トリエチルアミン (1.1 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (40 ml) を用い実施例1の方法に準じて、融点219-221℃を有する目的化合物 (2.18 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d₆): 1.39 (18H, s), 2.80 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.4-3.5 (2H, m), 6.42 (1H, d, J = 16.7 Hz), 7.25-7.3 (3H, m, 重水の添加で消失), 7.29 (2H, s), 7.33 (1H, d, J = 16.7 Hz), 8.05 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.47 (2H, dd, J = 1.9 and 4.4 Hz)。

【0133】(実施例45)

N-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアミド (例示化合物66)

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 (1.05 g)、2-アミノベンズイミダゾール (0.50 g)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.81 g)、トリエチルアミン (0.58 ml) 及び無水ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で3時間攪拌した。室温で一晩放置したのち反応溶液より溶剤を留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 → 1/2 → 1/3) に付した。得ら

(20) 頁2003-64056 (P2003-6ch0A)

れた淡黄色アモルファスを逆相高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル／水＝60／40→65／35→70／30）に付すと、融点195－197℃を有する目的化合物（0.39g）を白色粉末として得た。

¹H-NMRスペクトル（ δ ppm、DMSO-d₆）：1.35 (18H, s), 6.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.77 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.05 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.54 (2H, s), 8.0 - 8.25 (1H, br s, 重水の添加で消失)。

【0134】（実施例46）

N-[3, 3'] ビピリジル-6-イル-3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアミド（例示化合物10）

実施例18でえられた3, 5-ジ-tert-ブチル-N-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシベンズアミド（0.35g）、ジエチル（3-ピリジル）ボラン（0.29g）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.060g）、tert-ブチルアンモニウムブロマイド（0.064g）、水酸化カリウム（0.15g）及び無水テトラヒドロフラン（15ml）の混合物を2時間、加熱還流した。反応終了後、反応溶液より溶剤を留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル）に付すと、融点172℃（軟化）を有する目的化合物（0.32g）を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMRスペクトル（ δ ppm、DMSO-d₆）：1.44 (18H, s), 7.52 (1H, dd, J = 4.7 and 7.9 Hz), 7.58 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.78 (2H, s), 8.15 - 8.2 (1H, m), 8.22 (1H, dd, J = 2.6 and 8.7 Hz), 8.31 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.60 (1H, m), 8.77 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.98 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.95 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0135】（実施例47）

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-(5-キノリン-3-イル-ピリジン-2-イル)ベンズアミド（例示化合物11）

実施例18でえられた3, 5-ジ-tert-ブチル-N-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシベンズアミド（0.35g）、参考例1で得られた3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキソボラン-2-イル)キノリン（0.24g）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.0

4g）、2M炭酸カリウム水溶液（0.86ml）及び無水ジメチルホルムアミド（7ml）を用い実施例46に準じて反応させると、融点82－85℃を有する目的化合物（0.34g）を黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMRスペクトル（ δ ppm、DMSO-d₆）：1.45 (18H, s), 7.58 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.67 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.80 (2H, s), 7.75 - 7.85 (1H, m), 8.05 - 8.1 (2H, m), 8.35 - 8.4 (2H, m), 8.76 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.34 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.99 (1H, s, 重水の添加で消失)。

【0136】

【参考例】（参考例1）

3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキソボラン-2-イル)キノリン

ビス（ピナコレート）ジボラン（1.34g）、3-ブロモキノリン（1.00g）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.040g）、酢酸カリウム（1.42g）及び無水ジメチルスルホキシド（25ml）の混合物を80℃で4時間攪拌した。反応終了後水を加え、トルエンで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液よりトルエンを留去するとR_f値＝0.17（n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）を有する目的化合物（1.28g）を茶黒色油状物質として得た。

【0137】

【試験例】（試験例1）

血糖降下作用

体重40g以上で高血糖状態を示す雄性KKマウスを使用し、粉末飼料F-2（船橋農場）と水は自由に摂取させた。実験には一群3又は4匹を用い、平均体重及び平均血糖値が近似値を示すように、対照群及び化合物投与群に群分けした。化合物投与群には、各化合物を0.01%の割合で粉末飼料F-2に混ぜて3日間投与し、対照群には粉末飼料のみを与えた。

【0138】化合物投与開始前、および3日間投与後に尾静脈より採血し、遠心分離により得られた血漿中の血糖値をグルコローダーF（A&T社製）にて測定した。

【0139】次式より血糖降下率を求めた。

【0140】血糖降下率（%）＝〔（対照群血糖値－化合物投与群血糖値）／対照群血糖値〕×100

得られた結果を表2に示す。

【0141】

【表2】

試験化合物	血糖降下率
実施例1の化合物	27%
実施例4の化合物	39%

(21) 月 2003-64056 (P 2003-62 錬織)

実施例 8 の化合物	34%
実施例 18 の化合物	23%
実施例 19 の化合物	20%
実施例 42 の化合物	20%

表 2 から、本発明の化合物は優れた血糖降下作用を示すことがわかる。

(試験例 2)

血糖値上昇抑制作用

日本クレアより購入した C57BL/KsJ-db/db マウスを使用し、粉末飼料 F-2 (船橋農場) と水は自由に摂取させた。実験には一群 5 匹を用い、平均体重及び平均血糖値が近似値を示すように、対照群及び化合物投与群に群分けした。化合物投与群には、化合物を 0.05%、0.10% または 0.20% の割合で粉末飼料 F-2 に混ぜて 7 日間投与し、対照群には粉末飼料のみを与えた。

【0142】化合物投与開始前、および 7 日間投与後に尾静脈より採血し、遠心分離により得られた血漿中の血糖値をグルコローダー F (A&T 社製) にて測定した。

【0143】次式より血糖値上昇抑制率を求めた。

【0144】血糖値上昇抑制率 (%) = $\{1 - [(化合物投与群血糖値 - 化合物投与開始前の化合物投与群血糖値) / (対照群血糖値 - 化合物投与開始前の対照群血糖値)]\} \times 100$

得られた結果を表 3 に示す。

【0145】

【表 3】

試験化合物	血糖値上昇抑制率
実施例 1 の化合物 (0.20%)	110%
実施例 4 の化合物 (0.05%)	160%
実施例 8 の化合物 (0.05%)	140%
実施例 15 の化合物 (0.05%)	160%
実施例 16 の化合物 (0.05%)	150%
実施例 17 の化合物 (0.10%)	170%
実施例 18 の化合物 (0.10%)	140%
実施例 19 の化合物 (0.10%)	130%
実施例 41 の化合物 (0.05%)	110%
実施例 42 の化合物 (0.05%)	200%

表 3 から、本発明の化合物は優れた血糖値上昇抑制作用を示すことがわかる。

【0146】

【製剤例】本発明の化合物を有効成分とする薬剤は、例えば次の方法により製造することができる。

(1) カプセル剤

実施例 1 の化合物 10mg、ラクトース 110mg、コーン・スターチ 58mg、ステアリン酸マグネシウム 2mg の粉末を良く混合し、60 メッシュの篩 (メッシュの基準は Tyler 基準による) を通す。得られる粉末 180mg をはかり分け、ゼラチンカプセル (No. 3) に充填し、カプセル剤を調製する。

(2) 錠剤

実施例 18 の化合物 10mg、ラクトース 85mg、コーン・スターチ 34mg、微結晶セルロース 20mg、ステアリン酸マグネシウム 1mg の粉末を良く混合し、各 150mg 重量の錠剤に圧縮成型する。必

要ならば、これらの錠剤は糖またはフィルムで被覆してもよい。

(3) 顆粒剤

実施例 19 の化合物 10mg、ラクトース 839mg、コーン・スターチ 150mg、ヒドロキシプロピルセルロース 1mg の粉末を良く混合し、純水で湿らし、バスケット式顆粒化機で顆粒化し、乾燥して顆粒剤を得る。

【0147】

【発明の効果】本発明のアミド誘導体、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルは、インスリン抵抗性改善作用、血糖低下作用を有し、糖尿病、肥満症、糖尿病合併症、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群等の治療剤及び/又は予防剤として有用である。

【0148】また、本発明のアミド誘導体、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルは、優れた血糖値上昇抑制作用を示す。

(22) 2003-64056 (P 2003-60. 織

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	ターム(参考)
A 6 1 K	31/4406	A 6 1 K	31/4406
	31/4409		31/4409
A 6 1 P	3/10	A 6 1 P	3/10
C 0 7 D	213/75	C 0 7 D	213/75
	261/14		261/14
	277/46		277/46
	277/56		277/56
(72)発明者	本間 英仁	(72)発明者	蔵方 慎一
	東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株		東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株
	式会社内		式会社内
(72)発明者	藤原 俊彦	F ターム(参考)	4C033 AD07 AD13 AD17 AD20
	東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株		4C055 AA01 BA01 BA02 BA28 BA53
	式会社内		BB02 BB06 BB08 CA01 CA02
(72)発明者	小川 順子		CA06 CA28 CA39 CB02 CB08
	東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株		DA01 DA06 DA28 DB02 DB08
	式会社内		4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE03
			FA03 FB11
			4C086 BC17 BC67 BC82 MA01 MA04
			NA05 NA06 NA07 ZC35